Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

---

# KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER TALGEXKRETION DER MENSCHLICHEN HAUT DURCH ZENTRAL WIRKSAME PHARMAKA: PERAZIN, L-DIHYDROXYPHENYLALANIN (L-DOPA) UND LITHIUMACETAT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Franz-Josef Strothmeyer

aus Goldenstedt/Oldbg.

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0078

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

---

# KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEEINFLUSSUNG DER TALGEXKRETION DER MENSCHLICHEN HAUT DURCH ZENTRAL WIRKSAME PHARMAKA: PERAZIN, L-DIHYDROXYPHENYLALANIN (L-DOPA) UND LITHIUMACETAT

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Franz-Josef Strothmeyer

aus Goldenstedt/Oldbg.

1974

Referent: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen
Korreferent: Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Promoviert am: 28. 6. 74

M E I N E M  V A T E R

INHALTSVERZEICHNIS SEITE


A Einleitung 1

B Material und Methodik 5

C Ergebnisse:

1. PERAZIN-Patienten 14

Diskussion 19

2. L-DOPA-Behandlung 21

Diskussion 25

3. unter LITHIUM-Dauertherapie 27

Diskussion 33

D Zusammenfassung 38

# E I N L E I T U N G

Die teilweise beträchtlichen Nebenwirkungen vieler Arzneimittel machen deren therapeutische Applikation oft zu einer schwierigen Entscheidung. Leichtere Nebenwirkungen, die zum Teil nur flüchtiger Natur sind, geraten somit allzuleicht an den Rand der therapeutischen Überlegungen. Von den Wirkungen auf die Haut finden im allgemeinen nur allergisch-hyperergische Reaktionsweisen klinisches Interesse. Arzneiwirkungen auf das Hautfett werden im pharmakologischen "screening" und bei der klinischen Arzneimittelprüfung nicht systematisch erfaßt. Ursachen hierfür sind vielleicht:

a) die zum Teil unzureichende Kenntnis der Hautfettregulation und ihre Steuerung
b) die Schwierigkeit, quantitative Hautfettmessungen im größeren Rahmen durchzuführen.

ZumVerständnis der vorliegenden Untersuchung erscheint es daher notwendig, kurz die zur Zeit bestehenden Anschauungen über die Bedeutung und Steuerung der menschlichen Talgproduktion zu umreißen.

1. Das Talgdrüsenfett verhindert die Austrocknung der Haut. Es schützt - in Form eines Gleitfilmes - vor mechanischer Überbeanspruchung und bildet einen Schutzwall gegen chemische und bakterielle Reize, übermäßige Temperaturschwankungen etc.
2. Die Zusammensetzung des Hautoberflächenfettes geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1

Durchschnittliche Zusammensetzung des menschlichen Oberflächenfetts bei 17 Personen (nach DOWNING u. Mitarb. 1969) (1)

| Bestandteil | Mittelwert % | Bereich % |
|---|---|---|
| Diglyceride | 2,2 | 2,3 - 4,3 |
| Cholesterin | 1,4 | 1,2 - 2,3 |
| Fettsäuren | 16,4 | 7,9- 39,0 |
| Triglyceride | 41,0 | 19,5- 49,4 |
| Wachsester | 25,0 | 22,6- 29,5 |
| Cholesterinester | 2,1 | 1,5 - 2,6 |
| Squalen | 12,0 | 10,1- 13,9 |

3. Bildungsort des Hautoberflächenfettes ist - zum größten Teil - die Talgdrüse. Ein kleiner - biologisch wichtiger - Teil, die sogenannten Hornfette (LINSER 1904), sind die Lipide der Epidermiszellen. Bei der "Stirn" - Fettbestimmung sind letztere quantitativ zu vernachlässigen, da hier der Anteil des Talgs etwa 40 - 60fach höher liegt (2).
4. Modus der Talgbildung:
   Die Haarfollikel resp. deren Einstülpungen = Talgdrüsen besitzen ein mehrschichtiges Epithel. Die lumenwärts gelegenen Zellen verfetten und werden mit der Zeit ins Lumen hinein abgestoßen, verlieren ihre Zellmembran und bilden im Follikelkanal eine amorphe, fettige und Keratin enthaltende Substanz. Während dieses Vorganges regenerieren sich die randständigen Schichten des Follikels. Die Talgsekretion kann somit als eine Funktion der Zahl und der Größe der sich zu Fett transformierenden Zellen angesehen werden (3).
5. Mit der Steuerung des Hautfettspiegels wenden wir uns einem sehr komplizierten Regelmechanismus zu, dessen "Stellglieder" und "Störgrößen" (z.B. Rauchen) im einzelnen noch sehr unvollständig bekannt sind.

Im nachfolgenden soll auf die wichtigsten Faktoren in der Reihenfolge ihrer Bedeutung für den Hautfettspiegel eingegangen werden. (Nach HERRMANN et al. 1974 modifiziert).(4)

A Die Beeinflussung des Hautfettspiegels durch endokrine Faktoren ist in den letzten zwanzig Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Die Wirkung von Testosteron, das zur Hyperplasie und Hypertrophie der Talgdrüsen und somit zu vermehrter Fettbildung führt, bildete den Anlaß für die umfangreichen Versuche mit den synthetischen Hormonen Aethinyloestradiol und Methyltestosteron.
Durch die unterschiedliche Einflußnahme der Sexualhormone - abhängig von synthetischer Struktur, Potenz und Verabreichungsart - entstanden mannigfache, nicht immer

reproduzierbare experimentelle Ergebnisse (5,6,7). Die Schwierigkeit liegt in der Wirkungsvielfalt der einzelnen Hormone, so daß man nie - oder zumindest selten - aufgrund der nicht optimalen Kontrollbedingungen von einer Hormonsubstanz mit "reiner" Oestrogen-, Androgen- oder Gestagenwirkung sprechen kann. Man kann aber aufgrund experimentell gesicherter Erfahrungen sagen, daß vornehmlich die Androgene einen fördernden Einfluß auf die Hautfettproduktion haben. Testosteron und andere "stark" androgen wirkende Substanzen bewirken - dosisabhängig - eine Vergrößerung der Talgdrüsenepithelien und Zunahme der Mitoserate (STÜTTGEN (2) 1965, POCHI und STRAUSS (5) 1968, SWEENY und Mitarbeiter (7) 1969, POCHI und STRAUSS (6) 1969). Ob es sich hierbei um einen direkten Einfluß auf die Talgdrüsen oder um eine Störung des Regelkreises Hypophyse/Ovar-Testes/Haut handelt, ist noch nicht endgültig geklärt.

Oestrogene in hohen Dosen hemmen die Hautfettproduktion. Dieser Einfluß läßt sich durch geringe Gaben von Androgenen aufheben (14). Ein möglicher Einfluß der zur Zeit im Handel befindlichen oralen Kontrazeptiva auf die Hautfettproduktion muß aufgrund der geringen Hormonmengen und praktisch nicht vorhandenen Androgenität wohl in Frage gestellt werden (8,9,10). Eine Ausnahme bildet wohl nur die praemenstruelle Form der Akne vulgaris (11,12,13).

B Die zentralnervösen Einflüsse werden später ausführlich behandelt.

C Im Alter sinkt die Hautfettproduktion sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Bei Frauen ist dieser Effekt jedoch stärker ausgeprägt (15).
SCHAEFER fand, daß ein deutlicher Rückgang der Talgproduktion bereits ab dem 35. Lebensjahr offensichtlich ist (16,17).

D Rasse:
Ungeklärt ist die Frage, warum Neger größere Talgdrü-

sen und eine höhere Hautfettproduktion haben als Angehörige der weißen Rasse.

E Nahrung:
Kohlenhydrate - oder fettreiche Nahrung - führen ebenfalls zu erhöhter Talgproduktion.

F Temperatur:
Der Einfluß der Temperatur auf das Hautfett ist leichter verständlich. Durch höhere Außen- oder Innentemperatur kommt es eher zu einer Talgverflüssigung und -nachlieferung aus den Follikeln. Gleichzeitig enthält Talg, wie die vorstehende Tabelle zeigt, Cholesterin und ähnliche als Emulgator wirkende Substanzen. Diese verflüssigen bei hoher Luftfeuchtigkeit oder forcierter Feuchtigkeitsabgabe (z.B. Schwitzen) den Talg durch Wasseraufnahme.

G Topische Unterschiede:
Die verschiedenen Hautregionen des menschlichen Körpers zeichnen sich durch unterschiedlichen Fettgehalt aus. An der Stirn finden wir die größten Hautfettmengen, an den Palmar-Plantarflächen die geringsten. Ansonsten nimmt der Fettgehalt von kranial nach pedal ab.

B Zentralnervöse Einflüsse:
Mit dem Einfluß zentralnervöser Vorgänge auf die Talgproduktion wenden wir uns einem wichtigen, jedoch noch wenig erforschten Regelmechanismus zu. Experimentell gesichert ist die Tatsache, daß bestimmte Störungen im Bereich des ZNS einen großen Einfluß auf das Hautfett haben (18,19). Man denke z.B. an das "Salbengesicht" beim Morbus Parkinson. Wie zentrale Einflüsse nun auf das periphere Erfolgsorgan, die Talgdrüse, übertragen werden, ist noch ungeklärt. Bisher konnte nämlich kein sicherer histologischer oder histochemischer Nachweis einer Talgdrüseninnervation geführt werden.

Ausgehend von der Hypothese, daß es zentralnervöse Einflüsse geben muß, erschien es uns interessant zu untersuchen, ob psychotrope Substanzen (wie sie therapeutisch

in der Psychiatrie verwandt werden) einen Einfluß auf die Talgproduktion haben. Dabei galt unser besonderes Augenmerk solchen Medikamenten, die zur Dauertherapie angewandt werden. Hier kamen infrage:

1. PERAZIN, ein Standardneuroleptikum, das in der Universitätsnervenklinik (FU Berlin) besonders häufig appliziert wird und dessen Wirkungen dort ausführlich untersucht wurden (20).
2. L-DOPA wegen seiner großen Bedeutung für die Parkinsontherapie. Wir überprüften den Einfluß von Larodopa auf das "Salbengesicht" des Morbus Parkinson, das durch eine erhöhte Hautfettproduktion gekennzeichnet ist. Die gleiche Frage suchten kurz vorher J.A. COTTERILL, W.J. CUNLIFFE und B. WILLIAMSON mit einer anderen Methode zu beantworten (1971) (21) (siehe Diskussion).
3. LITHIUM, das heutzutage für die prophylaktische Dauertherapie manisch-depressiver Erkrankungen in zunehmendem Maße Anwendung findet. Es besaß unser besonderes Interesse, weil mehrfach das Entstehen oder die Exazerbation einer Akne unter einer Lithiumtherapie beobachtet wurde, die einmal sogar zum Therapieabbruch aus kosmetischen Gründen zwang.

## MATERIAL und METHODIK

1.) Die Messungen erfolgen nach der von H. SCHAEFER und H. KUHN-BUSSIUS (1970) (16,17) entwickelten Methode. Diese beruht im wesentlichen auf zwei physikalischen Prinzipien:
   1. Auf Adhäsion von Hautfett an der rauhen Seite von einseitig matt geschliffenen Mattglasklötzchen und somit Auffüllung dieser "Mikrokavernen",
   2. auf der dadurch bedingten Erhöhung der Transmission dieser Glasklötzchen, die photometrisch bestimmt werden kann.

Diese Methode ermöglicht auf einfache Weise die Messung der Rückfettungsgeschwindigkeit der Haut.
Dazu wird nach dem Entfetten der Stirn in bestimmten Zeitabständen an verschiedenen Stellen mit dem Glasklötzchen ein Abdruck gewonnen und dessen Transmissionsänderung bestimmt.
Es lassen sich genaue Relationen zwischen Klötzchenoberfläche, adsorbierter Fettmenge und Transmissionsänderung aufstellen.

Bei den Klötzchen handelt es sich - wie schon erwähnt - um einseitig geschliffene Mattglasstücke von 16 mm Länge, 12 mm Breite und 4 mm Dicke. Sie werden einem speziellen Auswahlverfahren unterworfen. Wir prüfen die Lichtdurchlässigkeit eines jeden Klötzchens vor dem Versuch im Photometer. Dieser Leerwert wird in Relation zu einem Standardwert gesetzt.
Klötzchen, deren Basistransmission um mehr als 10 % von den anderen Klötzchen abweicht, werden ausgesondert. Diese Notwendigkeit ergibt sich auch, wenn einzelne Klötzchen nach Gebrauch und Anwendung unserer Waschreihe (s.u.) nicht wieder den Leerwert vor der Messung erreichen.
Je 2 Klötzchen werden auf der glatten Rückseite mit einem Tesafilmstreifen (Beyersdorf Nr. 104) zu einer Meßeinheit fixiert. Auf diese Weise kann man die Klötzchen ohne Kontakt mit der sauberen (oder gefetteten) Mattglasseite bewegen.
Der Stirnbereich eignet sich für diese Messungen besonders, weil hier keine Okklusion durch Kleidungsstücke unsere Ergebnisse verfälschen konnte (siehe Abb. 1).
Die Stirn teilt sich physiologischerweise in hautfettreichere und -fettärmere Bezirke auf.
Die Meßanordnung (=Rückfettungsmessung) wurde so gewählt, daß von den 2 x 2 Klötzchen, mit denen man z.B. den 30'-Wert mißt, jeweils zwei einen hautfettreichen und zwei einen hautfettärmeren Bezirk erfassen oder

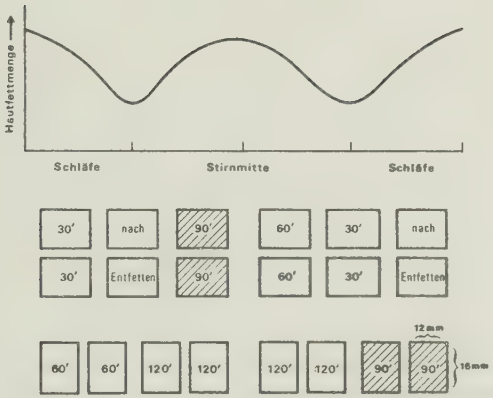


Abb. 1 Schema der Stirnmessung

Die Stirn teilt sich physiologischerweise in hautfettreichere und -ärmere Bezirke auf.
An den Schläfen und in der Stirnmitte befinden sich fettreiche Bezirke, über den Stirnhöckern fettärmere Bezirke.

Von den vier Klötzchen mit denen man an jedem Meßzeitpunkt das Hautfett bestimmt, liegen jeweils zwei Klötzchen in einem fettreichen und zwei in einem fettarmen Bezirk - oder alle vier in einem Bezirk mittelstarker Fettproduktion.

alle 4 Klötzchen in einem mittleren Hautfettbereich messen. Auf diese Weise kann man die physiologischen Hautfettunterschiede auf der Stirn am besten ausgleichen.

Der 90'-Wert ist als a u s s c h l a g g e b e n d e r F a k t o r besonders gekennzeichnet, da er den Zeitpunkt der halbmaximalen Hautfettregeneration darstellt.

Pro Zeitpunkt waren 4 Klötzchen erforderlich (s.o.). Zu Beginn jeder Messung wurde vor Entfettung ("casual level" nach HERRMANN) der Haut und gleich nach der Entfettung die Transmissionsänderung bestimmt.

Die Meßorte vor dem Entfetten liegen in einem beliebigen fettreichen und fettarmen Bezirk, da sie ja nur den gerade zufällig vorhandenen Fettspiegel aufnehmen sollen. Durch diese beiden Meßwerte bekommt man Aufschlüsse über die Qualität des Entfettungsvorganges (s.u.) und ihn beeinflussende Parameter wie z.B. Akne, Medikation etc.

Die Normalität des Patienten in hautphysiologischer Hinsicht (trockene oder fettige Haut) und die Anwendung von Feuchtigkeitscremen und anderer benutzter Kosmetika können durch diese Anfangswerte ebenfalls erkannt werden. (Die Anwendung solcher Kosmetika sollte während der Versuchstage nicht erfolgen.)

Weitere Messungen erfolgten nach 30 min, 60 min, 90 min und nach 120 min. Für einen Patienten (oder eine Vergleichsperson) benötigt man also 24 Glasklötzchen.

Die ursprünglichen SCHAEFER 'schen Versuchsbedingungen sahen vor, daß ein konstantes Gewicht von 1 kg die Klötzchen für 30 sec auf die Stirn drückt. Hierfür war ein Drahtgestell notwendig, das den an sich einfachen Versuchsablauf ein wenig problematisch gestaltete. Der Kopf des Patienten muß horizontal liegen und das mit Gewichten belastete Drahtgestell genau angepaßt werden.

V.KENTSCH fand nun in vergleichenden Versuchen (Dissertation an der FU Berlin im Druck), daß völlig iden-

tische Ergebnisse erhalten werden, wenn der Untersucher die Klötzchen 30 sec mit mäßig starkem Druck auf die zu messende Fläche drückt. Seit diesen Ergebnissen wird im Arbeitskreis SCHAEFER nur die wesentlich einfachere Meßmethode angewandt.
Die Stellen der Stirnhaut, die bereits einer Messung unterzogen wurden, markiert man mit einem Farbstift. Auf diese Weise vermeidet man ein Überschneiden der Meßbezirke. H. SCHAEFER und Mitarbeiter stellten bei der Entwicklung dieser Meßmethode durch vergleichende Untersuchungen fest, daß sich die Entfettung der Stirn am besten mit Plastikfolie (Abdeckfolie für Radiodünnschichtchromatographie) vornehmen ließ. Diese Methode hat gegenüber fettlösenden Substanzen den Vorteil, daß sie nur das Oberflächenfett abnimmt und keine Fettelution aus tieferen Hautschichten erfolgt (wie e.g. bei alkoholischen Lösungsmitteln, Petrolaethermethode etc). Es läßt sich somit "genau die nachproduzierte" Fettmenge bestimmen. Kein Auffüllungsfett für mit einem Lösungsmittel eluierte Talgdrüsengänge ist notwendig, welches ein zu niedriges Rückfettungsergebnis vortäuschen würde.
Man schneidet sich hierzu 30 x 4 cm breite Streifen der Plastikfolie zurecht und drückt diese mit der Vor- und Rückseite nacheinander auf die Stirn. Ein leichtes "Darüberstreichen" mit dem Handrücken verstärkt den Kontakt mit der Hautoberfläche und fördert die Fettadhäsion. Auf oberer und unterer Stirnhälfte wird dieses jeweils 15 mal wiederholt. Der akute, zufällige Hautfettwert (casual level) wird hierdurch auf ca. 5% des Ausgangswertes reduziert.

Da die Untersuchungen zum Teil in der 10 km entfernten Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der FU Berlin vorgenommen wurden, die photometrischen Messungen aus organisatorischen Gründen im Forschungslabor der Hautklinik im RVK erfolgten, stellte sich die Frage des Klötzchentransports. Die Hauptschwierigkeit

bestand darin, die Klötzchen möglichst berührungsfrei zu befördern. Als Transportbehälter diente eine alte Werkzeugkiste. Zwei Plexiglasträger - nach den Abmessungen der Kiste geformt - fanden hierin übereinander Platz (s.Abb.2).

Frühere Untersuchungen der Arbeitsgruppe von SCHAEFER haben ergeben, daß die Zeitdifferenz zwischen Messung und Auswertung bei normalen Temperaturen bis zu 5 h betragen kann, ohne daß Ergebnisschwankungen befürchtet werden müssen.

Meßvorgang: Das Hautfett füllt die Mikrokavernen der rauhen Mattglasseite und "vermindert" so die Lichtbrechung. Die Lichtdurchlässigkeit des gefetteten Klötzchens nimmt zu und ist somit größer als die des ungefetteten Standardklötzchens. Wir bestimmen hierbei die Transmission und nicht die Extinktion (= Auslöschung). Letztere hängt vom LAMBERT - BEER'schen Gesetz ab und würde eine definierbare Schichtdicke voraussetzen, in der die Änderung der Lichtextinktion stattfindet.

Wenn wir die Transmission des gefetteten Glasklötzchens als 100% setzen und dieses Klötzchen mit dem ungefetteten, d.h. lichtundurchlässigeren Standard vergleichen, erhalten wir die gewünschte Transmissionsänderung. Der Mittelwert der Transmissionsänderungen der vier Klötzchen pro Meßzeitpunkt ist somit unser gesuchter Meßwert (s.u.).

Nach der Transmissionsbestimmung im Photometer werden die Klötzchen einer Waschreihe unterzogen. In fünf nebeneinanderstehenden Schälchen mit jeweils folgendem Inhalt: HCl (25 %), aqua bidest., reines Aethanol, Aceton und zum Schluß Aether werden die Klötzchen durch je 25maliges Eintauchen (mitsamt Ständer) gereinigt.

Schematisch sieht der Meßvorgang so aus:

Leerwert
- Meßwert

Transmissionsdifferenz = Maß für den Fettgehalt der Stirn zum Zeitpunkt der Messung.

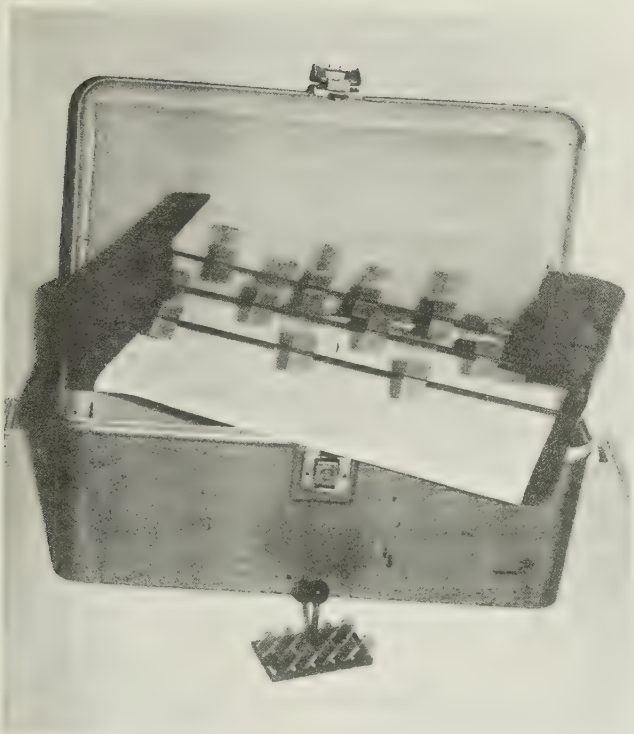

Abb. 2 zeigt den Transportkasten, in dem die Glasklötzchen zum Schutz vor Verunreinigung und Berührung transportiert wurden. Die Klötzchen, (hier aus optischen Gründen gefärbt), kleben mit einem Tesafilmstreifen auf Schweißdrähten, die in einen Plexiglashalter eingepaßt wurden.

Im Vordergrund sieht man den Ständer, in dem die Glasklötzchen an der Waschreihe teilnehmen und in dem sie auch aufbewahrt werden.

Aus Darstellungsgründen ist nur ein Teil der Klötzchen abgebildet.

H.SCHAEFER hat in seiner Arbeit (16,17) eine genaue Relation zwischen der Transmissionsänderung und der Menge des aufgenommenen Hautfettes aufgestellt. Anhand unten aufgeführter Eichkurve kann man nun die Hautfettregeneration quantitativ bestimmen (s.Abb.3).

Da die Rückfettungsgeschwindigkeit der menschlichen Haut individuell unterschiedlich ist (s.Einleitung), müssen wir, um vergleichbare Werte zu erhalten, die Rückfettung bei halbmaximaler Regeneration bestimmen, d.h. 90 min nach der Folienentfettung. Wenn wir bei unseren Patienten den 30', 60' und manchmal auch den 2 h-Wert der Hautfettregeneration gemessen haben, so aus dem Grunde, um eventuelle Zeitschwankungen in Abhängigkeit von der Aufnahme der Medikamente festzustellen.

Für den statistischen Vergleich ist dies nicht notwendig, so daß wir uns bei der Aufstellung unseres weiblichen Vergleichskollektivs auf den wichtigen halbmaximalen Regenerationswert nach 90 min beschränkt haben.

2.) Die Patienten stammten zum überwiegenden Teil aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der FU Berlin.

6 Parkinson-Patienten wurden auf den Stationen der neurologisch-psychiatrischen Abteilung des RVK untersucht.

Voraussetzungen für die Aufnahme in die Untersuchungsreihe waren:

A. 1. ein vergleichbares Krankheitsbild, d.h. eine Erkrankung des schizophrenen Formenkreises bei der PERAZIN-Prüfung (Taxilan$^{R}$),

2. ein gesichertes Parkinsonsyndrom (eine genauere Klassifikation war trotz langer Anamnese der Patienten oft nicht möglich),

3. ein zyklisch-, manisch-depressives Krankheitsbild bei der LITHIUM-Prüfgruppe.

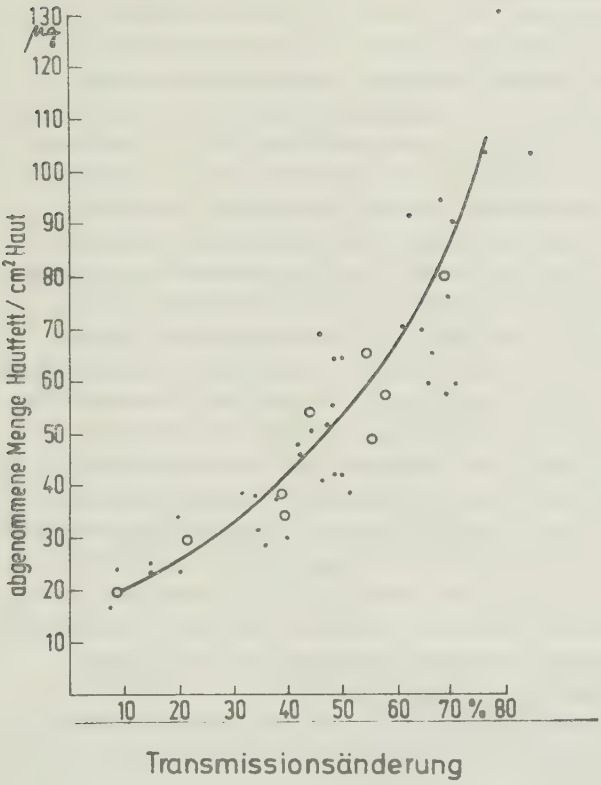


Abb. 3
Vergleich der Transmissionsänderung mit der Gewichtszunahme der Glasplättchen, Eichkurve.

B. Eine ausreichend lange Anamnese, eine mittel- bis hochdosierte medikamentöse Therapie.

Vergleichskollektiv

Als Vergleichskollektiv dienten laboreigene Kontrollgruppen, die zum Teil von anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe gemessen wurden. Vergleiche der Meßergebnisse verschiedener Untersucher unseres Arbeitskreises an denselben Versuchspersonen hatten völlig identische Ergebnisse ergeben. Die Vergleichskollektive setzten sich aus heutgesunden Frauen und Männern zusammen, die nicht unter dem Einfluß von Medikamenten standen, welche einen bekannten Effekt auf die menschliche Talgproduktion haben. Psychotrope Medikamente waren gänzlich untersagt. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva konnte freilich nicht ausgeschlossen werden. Diese haben aber, wie auch aus dem oben gesagten hervorgeht, keinen relevanten Einfluß auf die Talgproduktion (s. Einleitung). Verboten, sowohl für Patienten wie auch für Vergleichskollektive, waren die Anwendung von Hautcremen, Waschungen, Puder, andere Kosmetika und das Berühren der Stirn. Ein Übertreten dieser Anordnungen fiel aber durch die ersten beiden Messungen auf. Patienten, die trotz Anordnung nicht auf besagte Kosmetika verzichtet hatten, wurden entweder vom Versuch ausgeschlossen oder zu einem neuen Termin bestellt.
Ferner durften die Patienten und Freiwilligen das Klinikgebäude während der Meßpausen nicht verlassen (Temperatureinfluß - s. Einleitung).

## E R G E B N I S S E

1. PERAZIN - Patienten

Es wurden 6 Männer und 6 Frauen untersucht, die sich in stationärer Behandlung der Psychiatrischen Klinik der FU Berlin befanden. Eine Erkrankung des schizophrenen Formenkreises galt bei allen Patienten als gesichert.

a) Männliche Patienten:

Die Altersverteilung der 6 männlichen Patienten erstreckte sich von 18 bis 61 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 34 J.
Die Dosierung des Perazins (Taxilan$^{R}$), eines mittelpotenten Neuroleptikums, betrug im Durchschnitt 550 mg (400 - 800 mg $s_x = \pm 151,7$) pro die.
Die kürzeste Medikationszeit bis zum Versuchsbeginn betrug drei Tage, die längste ca. 1 Jahr (Durchschnitt: 76,3 dd, $s_x = \pm 140,3$).
Als Vergleich dienten wiederum die Hautfettwerte von 12 gesunden männlichen Vergleichspersonen im Alter von 17 bis 63 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 34,16 Jahre (nähere Angaben s. Parkinson-Vergleichskollektiv und Tab. 3).
Bei den männlichen Perazin-Patienten fanden wir keinen signifikanten Anstieg der Hautfettregeneration. Der Mittelwert $X_i$ des Regenerationsfettes über den Zeitraum von 0, 30, 60, 90, 120 min betrug für die Patienten 54,34 $\mu g/cm^2$ ($s_x \pm 16,0$), für die Vergleichsgruppe 52,53 $\mu g/cm^2$ ($s_x \pm 8,1$) (s. auch Tab. 2 und 3).

b) Weibliche Patienten:

Den 6 weiblichen Perazin-Patienten steht eine Vergleichsgruppe von 10 Frauen gegenüber. Hierbei handelt es sich um 10 hautgesunde Laborangestellte und Mitarbeiterinnen, die an den Meßtagen auf die Anwendung von Kosmetika, Feuchtigkeitscremen etc. verzichteten.
Ihr Durchschnittsalter betrug 35,3 Jahre (25 - 55 J.), das der Patientinnen 37 Jahre (25 - 50 J.)
Die Perazinmedikation lag bei 250 - 800 mg/d (Durchschnitt 600 mg/d $s_x \pm 225,8$ mg/d).
Die Mindestdauer der Tabletteneinnahme vor der Messung betrug 11 Tage, Maximum 8 Wochen (Durchschnitt: 28 Tage, $s_x \pm 15,6$).

Tabelle 2 Perazin-Patienten

| Pat.No. | Alter(J) | Dosis(mg) | Medikamentenexpositionsdauer(Tage) | mittlere Hautfettregeneration (µg/cm²) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 18 | 400 | 56 | 37.05 |
| 2 | 24 | 600 | 300 | 00.90 |
| 3 | 29 | 600 | 14 | 44.25 |
| 4 | 30 | 400 | 6 | 74.60 |
| 5 | 42 | 500 | 3 | 63.75 |
| 6 | 61 | 800 | 10 | 39.50 |
| $\bar{x}$ | 34 | 550 | 76.3 | 54.34 |
| $s_x$ ± | 15.4 | 151.7 | 140.3 | 16.0 |

Tabelle 3 Vergleichskollektiv ♂

| Pat.No. | Alter(J) | mittlere Hautfettregeneration (µg/cm²) |
|---|---|---|
| 1 | 17 | 40.45 |
| 2 | 20 | 58.04 |
| 3 | 24 | 59.90 |
| 4 | 25 | 41.40 |
| 5 | 28 | 57.84 |
| 6 | 29 | 54.40 |
| 7 | 29 | 00.60 |
| 8 | 31 | 48.10 |
| 9 | 41 | 37.74 |
| 10 | 43 | 50.90 |
| 11 | 60 | 59.20 |
| 12 | 63 | 55.80 |
| $\bar{x}$ | 34.16 | 52.53 |
| $s_x$ ± | 14.8 | 8.1 |

Tabelle 4 Perazin - Patientinnen

| Pat.No. | Alter(J) | Dosis/die/mg | Medikations-dauer (dies) | Hautfett n.90 min. (halbmaximale Regeneration) $\frac{\mu g}{cm^2}$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 25 | 800 | 28 | 49.6 |
| 2 | 29 | 650 | 16 | 58.4 |
| 3 | 35 | 700 | 11 | 45.6 |
| 4 | 35 | 250 | 28 | 56.4 |
| $\bar{x}$ | (1-4) 31 | 600 | 20.75 | 52.50 |
| $s_{\bar{x}}\pm$ | (1-4) 4.9 | 241.5 | 8.6 | 5.9 |
| 5 | 49 | 400 | 56 | 44.4 |
| 6 | 50 | 800 | 31 | 37.0 |
| $\bar{x}$ | (1-6) 37.16 | 600 | 28.3 | 48.56 |
| $s_{\bar{x}}\pm$ | (1-6) 10.3 | 225.8 | 15.6 | 7.9 |

Tabelle 5 Perazin Vergleichskollektiv (weiblich)

| Pat.No. | Alter(J) | Hautfett n.90 min. (halbmaximale Regeneration) $\frac{\mu g}{cm^2}$ |
|---|---|---|
| 1 | 25 | 39.6 |
| 2 | 25 | 36.6 |
| 3 | 27 | 45.6 |
| 4 | 29 | 36.0 |
| 5 | 33 | 55.6 |
| 6 | 33 | 48.0 |
| $\bar{x}$ | (1-6) 28.6 | 43.76 |
| $s_{\bar{x}}\pm$ | (1-6) 3.6 | 7.7 |
| 7 | 40 | 42.4 |
| 8 | 41 | 38.6 |
| 9 | 45 | 41.2 |
| 10 | 55 | 72.8 |
| $\bar{x}$ | (1-10) 35.3 | 45.76 |
| $s_{\bar{x}}\pm$ | (1-10) 9.8 | 11.2 |

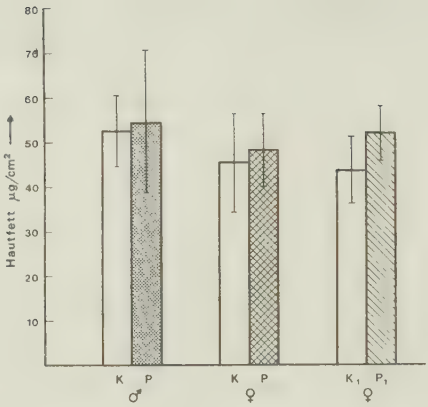


Abb. 4 Talgexkretion unter Perazin

| K ♂ | K ♀ | K₁♀ ( 35 J) |
|---|---|---|
| N=12 | N=10 | N=6 |
| 52.53 | 45.76 | 43.76 |
| ±8.1 | ± 11.2 | ± 7.7 |
| **P ♂** | **P ♀** | **P₁♀ ( 35 J)** |
| N=6 | N=6 | N=4 |
| 54.34 | 48.56 | 52.5 |
| ± 16.0 | ± 8.0 | ± 5.9 |
| n.s. | n.s. | t=1.9080 |
| | | p<0.05 |

Talgexkretion bei Patienten (P), die an einer Erkrankung des schizophrenen Formenkreises litten.
P= PERAZIN-Patienten
K= Kontrollkollektiv
Die Hautfettwerte und die Streuung sind in µg/cm² angegeben ( $\bar{x} \pm s_x$)

Der statistische Vergleich des Wertes der halbmaximalen Hautfettregeneration (= 90 min-Wert) des "Gesamt"-Patientenkollektivs mit dem weiblichen Gesamtvergleichskollektiv läßt keine signifikante Abweichung erkennen.

Folgende Ergebnisse in µg Hautfett pro $cm^2$ werden mit dem t-Test nach STUDENT ermittelt:

| Patientinnen: N = 6 | Vergleichskollektiv: N = 10 | |
|---|---|---|
| $\bar{x}$ = 48,56 µg/$cm^2$ | $\bar{x}$ = 45,76 µg/$cm^2$ | t = 0,5333 |
| $s_x$ = ± 8,0 | $s_x$ = ± 11,2 | p < 0,03 (n.s.) |

(s. auch Tab. 4 und 5).

Eine Einteilung des Patienten- und Vergleichskollektivs in Altersgruppen bis und über 35 Jahre, entsprechend der Altersstaffelung der weiblichen Talgproduktion nach H. SCHAEFER , reduziert das Patientenkollektiv der bis 35jährigen auf 4, das Vergleichskollektiv auf 6 Versuchspersonen. Der statistische Vergleich der Hautfettproduktionswerte nach 90 min zeigt hier interessanterweise einen signifikanten Unterschied: $p < 0,05$ (Abb. 4).

Wiederum in ug/$cm^2$ Hautfett ausgedrückt zeigten sich folgende Ergebnisse:

| Patientinnen: N = 4 | Vergleichskollektiv: N = 6 | |
|---|---|---|
| $\bar{x}$ = 52,50 µg/$cm^2$ | $\bar{x}$ = 43,76 µg/$cm^2$ | t = 1.9080 |
| $s_x$ = ± 5,9 | $s_x$ = ± 7,7 | p < 0,05 |

d.h. die Patientinnen haben einen um ca. 20 % höheren Hautfettwert als das Vergleichskollektiv (s.Tab.4 u.5).

Diskussion:

Die Ansicht, daß zentral sedierende Medikamente eine Erhöhung des Hautfettspiegels bewirken, konnte hier nicht bestätigt werden. Vielleicht ist dies darauf zurückzuführen, daß bei den Neuroleptika, zu denen das Perazin ja rechnet, die antipsychotische Wirkung und nicht so sehr die sedative im Vordergrund steht.

Wenn wir eine erhöhte Fettsekretion als Symptom des "medi-

kamentösen Parkinsonismus" oder "Parkinsonoid" ansehen (welches als Einzelsymptom, aber auch in Kombination auftreten kann), so darf unser Ergebnis nicht verwunderlich erscheinen. Die Häufigkeit, mit der das "Salbengesicht" unter Neuroleptikamedikation eintritt, wird in der Literatur mit 4 % bei schwach wirksamen und bis zu 30 % unter starken Neuroleptika angegeben (22,23). Daß allein die Applikation eines starken Neuroleptikums noch nicht zu der Nebenwirkung "Salbengesicht" führt, zeigen Untersuchungen von MYRIANTHOPULOS (24), KALOW (25) und ANGST (26). Sie weisen nach, daß eine genetische Disposition für die extrapyramidalen Nebenwirkungen vorhanden ist. Auf die geschlechts- und altersspezifische Häufigkeit von extrapyramidalen Nebenwirkungen weist AYD (27) mit seinen Versuchsergebnissen von 3775 Patienten besonders hin:
Während er pseudoparkinsonistische Erscheinungen vor allem bei Frauen und älteren Patienten fand, zeigten Männer häufiger Dyskinesien (s. auch 28). Bei den von mir untersuchten 6 Patienten zeigte jedoch keiner extrapyramidalmotorische Symptome. HIPPIUS (29) weist ausdrücklich auf die Beziehung zwischen hypokinetischem Syndrom und mittlerer Dosierung der Neuroleptika hin.
Ein Vergleich der Hautfettwerte nach 90 min (s. "Material und Methodik") unseres weiblichen Patienten- und Vergleichskollektivs zeigt in der Gesamtbetrachtung keine statistische Auffälligkeit: 6 Patientinnen - 90 min Mittelwert = 48,57 $\mu g/cm^2$ ($s_x \pm 8,0$) gegenüber 10 Kontrollpersonen - 90 min Mittelwert = 45,76 $\mu g/cm^2$ ($s_x \pm 11,2$). Man könnte dieses Ergebnis nun unter Hinweis auf eine eventuell fehlende genetische Disposition, auf die individuell eingestellte Dosierung und die allgemein selten unter Perazin auftretenden Nebenwirkungen erklären, wenn nicht eine Einteilung in Altersgruppen ein ganz anderes Ergebnis brächte. Es scheint offenbar, daß junge Frauen sensibler auf eine Phenothiazinapplikation reagieren als ältere.

Wenn wir die zum Teil beträchtlichen Nebenwirkungen der Neuroleptika auf das Endokrinium berücksichtigen, erscheinen Störungen im Hautfetthaushalt nicht ausgeschlossen. Hierbei dürfte die Wirkung der Neuroleptika wohl im zentralen Bereich, d.h. im Reglersystem Hypophysenvorderlappen-Hypothalamus zu suchen sein und nicht am endokrinen Erfolgsorgan. Eine Anschwellung der Mammae und Galaktorrhoe (30,31) sowie Störungen des Menstruationszyklus (32,33,34) werden bei etwa 5 % der mit Neuroleptika behandelten Frauen beobachtet (35).

Ergebnisse: L-DOPA-Behandlung

Das Patientenkollektiv bestand aus 10 Männern, die zum Teil stationär in der Universitätsnervenklinik, zum Teil auf der neurologischen Abteilung des RVK behandelt wurden. Sechs dieser Patienten wurden mit L-Dopa behandelt. Die 4 stationären Patienten aus dem RVK erhielten ein noch nicht im Handel befindliches Versuchspräparat (Ro 8), das eine Kombination von L-Dopa mit einem Decarboxylasehemmer darstellt.

Ro 8 - 0576/7 = 250 mg
= L - Dopa mit dem Decarboxylasehemmer Benserazid im Verhältnis 4:1.

Hierdurch versucht man, die schnelle Decarboxylierung des Dopa- und damit seine Inaktivierung - zu verhindern. Da nun relativ mehr Dihydroxyphenylalanin für die Umwandlung in Dopamin zur Verfügung stehen soll, kann die zugeführte Menge Dopa (und damit die Nebenwirkungen?) geringer gehalten werden.

Durchschnittsalter der 10 Patienten: 61,1 J. Die Dauer der Medikation erstreckte sich von mindestens 6 Tagen bis maximal 120 Tage (Durchschnitt: 43,5 dd $\pm$ 44,2).
Es zeigte sich jedoch, daß die Menge des gebildeten Hautfettes unter beiden Präparaten nahezu identisch war. Somit erscheint es berechtigt, diese Patienten zu einer Versuchsgruppe zusammenzufassen.

Tabelle 6: Alter, Dosis, Dauer der L-DOPA (und Ro 8) Medikation, sowie die Mittelwerte des gemessenen Hautfettes=$x_i$ bei 10 Parkinson-Patienten. Die Patienten No. 1-4 erhielten L-DOPA mit Decarboxylasehemmer (Ro 8)

| Pat.No. | Alter(J) | Dosis(Tabl. die) | Medikationsdauer (dies) | mittlere Hautfettproduktion($x_i$) (30'-120) $\mu g/cm^2$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 62 | 2 Ro 8 | 120 | 66.24 |
| 2 | 53 | 2 " | 10 | 60.40 |
| 3 | 63 | 2 " | 21 | 39.20 |
| 4 | 62 | 1 " | 6 | 85.04 |
| 5 | 58 | 4 g/die | 120 | 77.04 |
| 6 | 61 | 4 " | 30 | 66.70 |
| 7 | 63 | 3.5 " | 70 | 56.64 |
| 8 | 61 | 1.5 " | 12 | 51.44 |
| 9 | 65 | 4.0 " | 16 | 46.24 |
| 10 | 63 | 2.5 " | 30 | 43.44 |
| $\bar{x}$ (1-10) | 61.10 | | 43.50 | 59.23 |
| $s_{\bar{x}}\pm$(1-10) | 3.4 | | 44.2 | 14.8 |

Tabelle 7: No/Alter/ mittlere Hautfettproduktion =$x_i$(30'-120') des Vergleichkollektivs in $\mu g/cm^2$

| Pat.No. | Alter(J) | mittlere Hautfettproduktion ($x_i$) (30'-120') $\mu g/cm^2$ |
|---|---|---|
| 1 | 17 | 46.45 |
| 2 | 20 | 58.04 |
| 3 | 24 | 59.90 |
| 4 | 25 | 41.40 |
| 5 | 28 | 57.84 |
| 6 | 29 | 54.40 |
| 7 | 29 | 66.60 |
| 8 | 31 | 48.10 |
| 9 | 41 | 37.74 |
| 10 | 43 | 50.90 |
| 11 | 60 | 53.20 |
| 12 | 63 | 55.80 |
| $\bar{x}$ | 34.16 | 52.53 |
| $s_{\bar{x}}\pm$ | 14.8 | 8.1 |

Tabelle 8: Hautfettwerte von 10 Parkinson-Patienten u. 12 Kontrollpersonen 30, 60, 90 u. 120 min. nach Entfettung der Stirn. Die Hautfettmenge ist jeweils in $\mu g/cm^2$ angegeben.

| Pat.No | Alter(J) | 30′ | 60′ | 90′ | 120′ | $\sum 30'\text{-}120'$ | $\frac{d\Delta T}{dt} = x_i$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 62 | 51.0 | 54.6 | 76.8 | 82.6 | | 66.24 |
| 2 | 53 | 50.0 | 56.0 | 60.8 | 74.8 | | 60.40 |
| 3 | 63 | 35.6 | 38.0 | 40.0 | 43.2 | | 39.20 |
| 4 | 62 | 57.0 | 80.0 | 81.6 | 121.6 | | 85.04 |
| 5 | 58 | 54.6 | 79.2 | 82.8 | 91.6 | | 77.04 |
| 6 | 61 | 56.8 | 57.2 | 70.0 | 82.8 | | 66.70 |
| 7 | 63 | 39.0 | 49.2 | 61.6 | 76.8 | | 56.64 |
| 8. | 61 | 39.0 | 51.2 | 54.0 | 61.2 | | 51.44 |
| 9 | 65 | 39.0 | 42.0 | 54.0 | 50.0 | | 46.24 |
| 10 | 63 | 35.2 | 48.0 | 46.0 | 44.6 | | 43.44 |
| $\bar{x}$ | 61.1 | 45.72 | 55.54 | 62.76 | 72.96 | | 59.23 |
| $s_{\bar{x}}^{\pm}$ | 3.4 | 9.0 | 14.0 | 14.8 | 24.2 | | 14.8 |
| | | Vergleichskollektiv | | | | | |
| 1 | 17 | 40.0 | 42.8 | 47.0 | 56.0 | | 46.45 |
| 2 | 20 | 45.4 | 50.4 | 62.0 | 74.4 | | 58.04 |
| 3 | 24 | 40.6 | 60.0 | 68.0 | 71.0 | | 59.90 |
| 4 | 25 | 36.4 | 40.8 | 41.4 | 47.0 | | 41.40 |
| 5 | 28 | 41.0 | 47.0 | 66.0 | 77.4 | | 57.84 |
| 6 | 29 | 44.0 | 49.4 | 56.6 | 67.6 | | 54.40 |
| 7 | 29 | 42.0 | 59.0 | 85.2 | 80.2 | | 66.60 |
| 8 | 31 | 36.0 | 44.8 | 50.6 | 61.0 | | 48.10 |
| 9 | 41 | 33.0 | 36.6 | 39.0 | 42.4 | | 37.74 |
| 10 | 43 | 33.2 | 46.4 | 54.0 | 70.0 | | 50.90 |
| 11 | 60 | 42.8 | 48.0 | 58.0 | 64.0 | | 53.20 |
| 12 | 63 | 42.0 | 53.2 | 60.0 | 68.0 | | 55.80 |
| $\bar{x}$ | 34.16 | 39.70 | 48.20 | 57.31 | 64.91 | | 52.53 |
| $s_{\bar{x}}^{\pm}$ | 14.8 | 4.1 | 6.9 | 12.6 | 11.6 | | 8.1 |

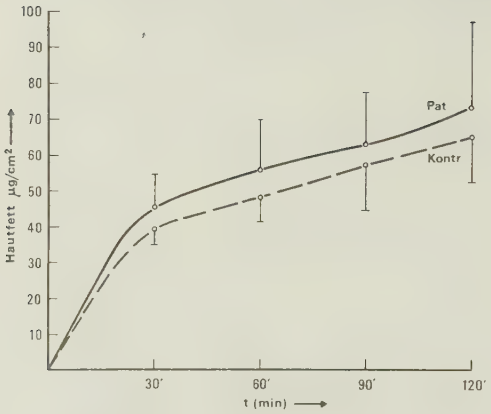


Abb. 5 Talgexkretion unter L-DOPA

| P-30' | P-60' | P-90' | P-120' |
|---|---|---|---|
| 45.72 | 55.54 | 62.76 | 72.96 |
| ±8.9 | ± 14.8 | ± 14.8 | ± 24.2 |

| K-30' | K-60' | K-90' | K-120' |
|---|---|---|---|
| 39.70 | 48.20 | 57.31 | 64.91 |
| ±4.1 | ± 6.9 | ± 12.6 | ± 11.6 |

Erfassung der Talgexkretion bei Parkinson-Patienten unter L-DIHYDROXYPHENYLALANIN (L-DOPA) 30, 60, 90, 120, min. - nach Entfetten der Stirn (Rückfettungskurve)
K - Kontrollkollektiv N=12
P- Patienten N=10
Die Hautfettwerte und Streuung sind in $\mu g/cm^2$ angegeben. ($\bar{x} \pm s_x$)

Die Hautfettmittelwerte der Parkinson-Patienten unter L-Dopa-Behandlung sind den Tabellen 6 und 8 zu entnehmen. Als Vergleichskollektiv dienten die Hautfettwerte von 12 männlichen Probanden, die nicht unter dem Einfluß von Pharmaka standen, welche einen bekannten Einfluß auf die Hautfettregeneration haben. Diese Versuchspersonen rekrutierten sich zum Teil aus dem Pflegepersonal der dermatologischen Abteilung, zum Teil aus Patienten (Phimose-Patienten, Patienten mit Nagelmykosen etc.). Wesentlich ist, daß das Durchschnittsalter des Vergleichskollektivs mit 34,2 Jahren deutlich unter dem des Patientenkollektivs liegt. Tabelle 7 zeigt die Hautfettwerte des "jungen" Vergleichskollektivs. Der statistische Vergleich der $x_i$-Werte (mittlere Hautfettregeneration über den Versuchszeitraum von 30 - 120 min) der beiden Gruppen ergibt mit dem t-Test nach STUDENT einseitig eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0{,}10$ ($t = 1.347415$).

Wir beobachteten bei den Parkinson-Patienten unter L-Dopa-Therapie also eine auffällige Fettvermehrung, d.h. ihr Hautfettspiegel liegt sogar um ca. 14 % über dem der aus jungen Männern bestehenden Kontrollgruppe. Abbildung 5 zeigt die Hautfettmittelwertkurven des Patientenkollektivs und der Vergleichsgruppe.

Diskussion

Als vegetative Begleiterscheinung des Parkinsonsyndroms findet man sehr oft eine abnorme Talgsekretion, die zum Symptom "Salbengesicht" führte. KVORNING (1952)(18) und BRUN et GRASSET (1959)(36) wiesen bereits mit anderen Methoden den erhöhten Talgspiegel nach. G. STÜTTGEN und D. LOBBES fanden unter Anwendung der Petrolaethermethode (1961) (19) ebenfalls bei Patienten mit postenzephalitischem Parkinsonismus, die mit Homburg 680 (einem Belladonnaextrakt mit Hyoscyamin, Atropin und Scopolamin) behandelt wurden, eine signifikante Erhöhung des Hautfettes der Wangenregion.

Als pathophysiologische Ursache des Parkinsonsyndroms ist

sehr wahrscheinlich ein Dopaminmangel in den Basalganglien des Stammhirns anzusehen. Dieser ist oft mit einer erhöhten Hautfettproduktion verbunden.
Somit wäre an sich zu erwarten, daß bei Zufuhr der fehlenden zentralen Transmittersubstanz Dopamin (in Form des L-Dihydroxyphenylalanins, das im Gegensatz zum Dopamin die Blut-Liquorschranke passiert) auch dieses Symptom sich zurückbildet.
Zumindest sollte man doch erwarten, daß das "Salbengesicht" auch in dem Maße zurückgeht, wie Rigor und Akinesie sich verringern.
In überzeugender Weise ist der Nachweis einer Rückbildung des Salbengesichtes bisher jedoch noch nicht geführt worden.
Unsere Meßergebnisse können die Ergebnisse von BURTON (37) und APPENZELLER (38) nicht stützen, aber auch nicht widerlegen, da uns die Fettwerte "vor" der L-Dopa-Medikation fehlen. Uns erschien es aus ethischen Gründen nicht indiziert, für einen langen Zeitraum die laufende Therapie zu unterbrechen.
BURTON und SHUSTER bestimmten die Hautfettsekretion bei 5 Patienten, die die maximal verträgliche Dosis von L-Dopa (1,5 - 5 g/die) über einen Zeitraum von 3 Wochen erhielten. Im Durchschnitt sank die Talgausscheidung bei allen 5 Patienten um 30 %.
APPENZELLER und HARVILLE stellten bei 6 von 9 untersuchten Patienten 1970 ebenfalls einen Rückgang der Talgproduktion nach Applikation von ca. 20 g L-Dopa in etwa 10 Tagen fest.
COTTERILL, CUNLIFFE und WILLIAMSON, die sich kritisch mit den Meßergebnissen obiger Arbeitsgruppen auseinandergesetzt haben (21), konnten jedoch keinen Rückgang der Hautfettproduktion bei 7 Patienten feststellen, die jeweils die maximal verträgliche Dosis (1 - 6 g/die, Mittelwert 2,92 g/die) von L-Dopa für 2 Wochen bekamen.
Daß unsere Ergebnisse lediglich eine um 12,7 % gesteigerte Hautfetterhöhung bei den Parkinson-Patienten demonstrieren, ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Vergleichskollektiv im Durchschnitt 34,16 Jahre alt ist.

Bei dieser Altersgruppe ist physiologischerweise schon eine fettere Haut als im Alter vorhanden. Auf diese Weise wird die normalerweise bestehende Differenz verkleinert. Auffallend ist weiterhin, daß die Patientengruppe ihre erhöhten Hautfettwerte besonders durch eine schnellere Reproduktion zu Beginn der Rückfettungskurve zeigt (30 min). Die Hautfettdifferenz bei den anderen Meßzeitpunkten bleibt relativ konstant.

Zusammenfassend kann man wohl sagen, daß L-Dopa neben seiner unbestrittenen Wirkung auf Rigor und Akinesie des Parkinsonsyndroms kaum zu einer Reduzierung des Hautfettes führt und somit sicher seine Applikation zur Reduzierung des Hautfettspiegels bei anderen dermatologischen Erkrankungen nicht gerechtfertigt ist.

Ergebnisse: Patienten unter LITHIUM-Dauertherapie

Bei den untersuchten 14 ambulanten manisch-depressiven Patientinnen aus der Lithium-Katamnese der Psychiatrischen Klinik der FU (Dir.Prof.Dr. H.HELMCHEN), die zum Zeitpunkt der Hautfettbestimmung psychopathologisch unauffällig waren, ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse.
Der Vergleich der Fettwerte nach halbmaximaler Regeneration (90 min-Wert) erfolgte einmal zwischen dem gesamten Patientinnenkollektiv und einer aus gesunden Laborangestellten und sonstigen Mitarbeiterinnen bestehenden Vergleichsgruppe. Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 39.2 Jahre, das der Vergleichsgruppe 28.8 Jahre.
Die Dauer der Lithiumacetat-Medikation (Quilonum$^{R}$) betrug mehrere Monate, zum Teil mehrere Jahre.
Zum Zeitpunkt der Messung lag die Lithium-Serumkonzentration zwischen 0.5 und 0.96 mval/1 Durchschnitt: 0,68 mval/1 ($s_x = \pm 0,2$ (s.Tabelle 9,10).
Folgende Ergebnisse der Hautfettwerte wurden ermittelt:

| Patientengruppe (N = 14) | Gesamtkontrollgruppe (N = 23) |
|---|---|
| 49.24 ($s_x \pm 13.0$) $\mu g/cm^2$ | 44.56 ($s_x \pm 10.8$) $\mu g/cm^2$ |

Tabelle 9: Lithium-Patientinnen
Gruppe 1 (<35 J. No. 1-7)
Gruppe 2 (35-55 J. No. 8-14)

| Pat.No. | Alter(J) | Lithium-Serumkonz. mval/l | Hautfett n. 90' halbmaximale Regeneration µg/cm² |
|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 0.75 | 53.00 |
| 2 | 27 | 0.96 | 62.00 |
| 3 | 28 | 0.50 | 39.60 |
| 4 | 29 | 0.93 | 48.00 |
| 5 | 32 | 0.87 | 45.00 |
| 6 | 34 | 0.75 | 71.00 |
| 7 | 34 | 0.60 | 68.00 |
| $\bar{x}$ (1-7) | 29.7 | 0.76 | 55.22 |
| $s_{\bar{x}}$ (1-7) | 3.8 | 0.2 | 12.0 |
| 8 | 40 | 0.51 | 34.4 |
| 9 | 47 | 0.81 | 60.0 |
| 10 | 47 | 0.64 | 60.0 |
| 11 | 48 | 0.40 | 39.0 |
| 12 | 51 | 0.60 | 42.0 |
| 13 | 53 | 0.60 | 33.0 |
| 14 | 55 | 0.61 | 34.4 |
| $\bar{x}$ (8-14) | 48.7 | 0.59 | 43.25 |
| $s_{\bar{x}}$ (8-14) | 4.9 | 0.1 | 11.8 |
| $\bar{x}$ (1-14) | 39.2 | 0.68 | 49.24 |
| $s_{\bar{x}}$ (1-14) | 10.7 | 0.2 | 13.0 |

Tabelle 10: Lithium-Vergleichskollektiv
Gruppe 1 (<35 J. No. 1-17)
Gruppe 2 (35-55 J. No. 18-23)

| Vergleichs-person No. | Alter(J) | Hautfett n. 90' halbmaximale Re-generation µg/cm² |
|---|---|---|
| 1 | 17 | 44.6 |
| 2 | 17 | 66.0 |
| 3 | 18 | 54.0 |
| 4 | 20 | 32.8 |
| 5 | 20 | 41.0 |
| 6 | 20 | 36.0 |
| 7 | 20 | 36.0 |
| 8 | 20 | 42.4 |
| 9 | 22 | 42.6 |
| 10 | 22 | 59.0 |
| 11 | 23 | 43.2 |
| 12 | 23 | 57.4 |
| 13 | 25 | 40.0 |
| 14 | 25 | 36.0 |
| 15 | 27 | 46.4 |
| 16 | 29 | 36.0 |
| 17 | 33 | 48.0 |
| $\bar{x}$ (1-17) | 22.4 | 44.78 |
| $s_{x\pm}$ (1-17) | 4.3 | 9.4 |
| 18 | 40 | 42.4 |
| 19 | 41 | 38.8 |
| 20 | 43 | 32.0 |
| 21 | 45 | 41.6 |
| 22 | 55 | 73.6 |
| 23 | 55 | 35.2 |
| $\bar{x}$ (18-23) | 46.5 | 43.93 |
| $s_{x\pm}$ (18-23) | 6.8 | 15.0 |
| $\bar{x}$ (1-23) | 28.8 | 44.56 |
| $s_{x\pm}$ (1-23) | 11.9 | 10.8 |

Tabelle 11: Laborklinische Befunde der Lithium-Patientinnen

| Pat.No. | Alter (J) | $Li^+$-Konzentration (mval/l) | Hautfett ($\mu g/cm^2$) | $Na^+$ (mval/l) | $K^+$ (mval/l) | Ery. x $10^6/mm^3$ | Hb (g %) | Leukozyten | Basophile | Eosinophile | Myelozyten | Jugendliche | Stabkernige | Segmentkernige | Lymphozyten | Monozyten | Rem! |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 24 | 0.75 | 53.0 | 138.0 | 4.85 | 4.1 | 13.0 | 7900 | - | 2 | - | - | 4 | 65 | 27 | 2 | - |
| 2 | 27 | 0.96 | 62.0 | 141.0 | 5.85 | 4.1 | 13.0 | 5700 | - | 4 | - | - | - | 61 | 31 | 4 | Haut u. Lithium sehr fettig. |
| 3 | 28 | 0.56 | 39.6 | 136.5 | 4.40 | 4.1 | 14.0 | 8600 | 1 | 2 | - | - | 5 | 42 | 43 | 7 | - |
| 4 | 29 | 0.93 | 48.0 | 139.5 | 4.33 | 4.5 | 13.5 | 7300 | - | 11 | - | - | 6 | 43 | 32 | 8 | Akne vulgaris partim pustularis u.Li |
| 5 | 32 | 0.87 | 45.0 | 142.0 | 4.73 | 4.4 | 13.6 | 7000 | - | 4 | - | - | 4 | 56 | 30 | - | Akne u.$Li^+$+++(v.$Li^+$-Th.sehr seltenAkn |
| 6 | 34 | 0.75 | 71.0 | 140.5 | 4.50 | 4.1 | 12.5 | 3900 | - | 5 | - | - | - | 47 | 47 | 1 | Akne u.$Li^+$+++perioraleDermatitis,ste |
| 7 | 34 | 0.60 | 68.0 | 138.0 | 4.50 | 4.5 | 14.9 | 9000 | - | 4 | - | - | 3 | 64 | 27 | 2 | nadelkopfgroße Papeln an den Händen<br>Akne unter Lithium + |
| 8 | 40 | 0.51 | 34.4 | 144.0 | 4.55 | 4.2 | 13.0 | 8300 | - | 1 | - | - | - | 60 | 32 | 7 | - |
| 9 | 47 | 0.81 | 60.0 | 139.0 | 4.50 | 4.3 | 12.3 | 8200 | - | 2 | - | - | 3 | 60 | 33 | 2 | Haut u. Lithium sehr fettig. |
| 10 | 47 | 0.64 | 60.0 | 140.5 | 4.30 | 4.3 | 13.4 | 6800 | - | 2 | - | - | 1 | 60 | 34 | 3 | - |
| 11 | 48 | 0.40 | 39.0 | 134.5 | 4.45 | 4.3 | 13.3 | 8400 | - | - | - | - | 2 | 58 | 40 | - | - |
| 12 | 51 | 0.60 | 42.0 | 136.5 | 4.40 | 3.8 | 12.8 | 10000 | - | 12 | - | - | - | 57 | 28 | 3 | - |
| 13 | 53 | 0.60 | 33.0 | 138.0 | 4.30 | 4.2 | 13.0 | 7600 | - | 2 | - | - | 1 | 52 | 30 | 4 | - |
| 14 | 55 | 0.61 | 34.4 | 139.5 | 4.53 | 4.0 | 12.3 | 6600 | - | 4 | - | - | 3 | 56 | 31 | 6 | Haut sei sehr trocken. |

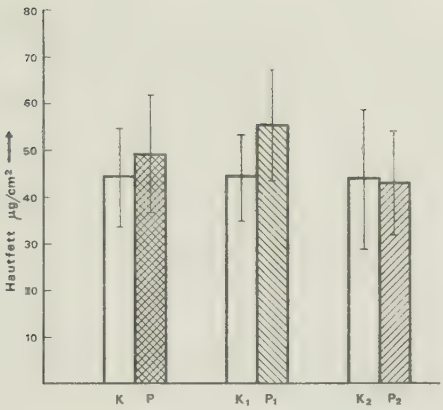


Abb. 6 Talgexkretion unter Lithiumacetat

| K | $K_1$ (<35J) | $K_2$ (35-55J) |
|---|---|---|
| N=23 | N=17 | N=6 |
| 44.56 | 44.78 | 43.93 |
| ± 10.8 | ± 9.4 | ± 15.0 |
| P | $P_1$ (<35J) | $P_2$ (35-55J) |
| N=14 | N=7 | N=7 |
| 49.24 | 55.22 | 43.25 |
| ± 13.0 | ± 12.0 | ± 11.8 |
| n.s. | t=2.2858 | n.s. |
| | p<0.025 | |

**Erfassung der Talgexkretion bei manisch-depressiven** Patientinnen unter Lithiumacetat-Medikation.
P = Patientinnen
K = Kontrollkollektiv
Die Hautfettwerte und die Streuung sind in µg/cm² angegeben. ( $\bar{x} \pm s_x$)

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (t-Test nach STUDENT $p<0,20$ ($t=1.1838$). Aufschlußreicher wird das Ergebnis, wenn wir, wie bei den Perazin-behandelten Patientinnen, eine Aufteilung beider Gruppen in die von SCHAEFER (1970) empfohlenen Altersgruppen vornehmen. In die Altersgruppe 1 (17 - 35 Jahre) gehören dann sieben Patientinnen (24 - 34 J./Durchschnitt 29.7 J.) und 17 Angehörige der Vergleichsgruppe 1 (17-35 J./Durchschnitt 22.41 J.).

Von den sieben Patientinnen dieser Altersgruppe 1 klagten vier über die Entstehung oder das zeitweilige Auftreten einer Akne unter der Lithium-Therapie. Eine Patientin (Nr. 7) bemerkte zusätzlich Haarausfall. Für die folgenden Durchschnittsfettwerte erhielt man hier folgende Ergebnisse (Angabe in $\mu g/cm^2$) (Tabelle 9,10,11):

| | | |
|---|---|---|
| Patienten: | 55.22 | ($s_{\bar{x}} \pm$ 12.01) |
| Vergleich: | 44.78 | ($s_{\bar{x}} \pm$ 9.40) |

Die Talgexkretion der Patientinnen ist somit um 23,3 % höher als die der Kontrollgruppe. Diese Differenz ist nach dem t-Test von STUDENT mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.025$ ($t = 2.2858$) statistisch signifikant.

In der Altersgruppe 2 (35 - 55 J.) findet sich dagegen keine auffällige Differenz zwischen den beiden Kollektiven. Sieben Patientinnen (40 - 55 J./Durchschnitt 48.71 J.) stehen hier sechs Vergleichspersonen gegenüber (40 - 55 J./Durchschnitt 46.5. J.).
Von der Patientengruppe 2 (35 - 55 J.) gab nur eine Patientin (Nr. 9) an, daß ihre Haut unter Quilonum$^R$-Therapie erheblich fettiger geworden sei. Eine weitere Patientin dieser Gruppe klagte über den genau gegenteiligen Befund (Nr. 14): ihre Haut sei unter Lithium sehr trocken. Auffälligerweise decken sich die beiden letzten Befunde mit den gemessenen Hautwerten. Patientin Nr. 9 zeigte in der Gruppe 2 den höchsten und Patientin Nr.14 den niedrigsten Hautfettwert.

Es errechnen sich folgende Hautfettwerte:

Patientengruppe 2 $\bar{x} = 43.25$ $s_x \pm 11.8$ µg/cm$^2$

Vergleichskollektiv $\bar{x} = 43.93$ $s_x \pm 15.0$ "

(nähere Angaben siehe Tabelle 9,10,11).

Diskussion: LITHIUM-Therapie

Seit CALLAWAY et al. 1968 über fünf Fälle von Hautveränderungen unter Lithium-Therapie berichteten (39), sind mehrere Beobachtungen über Hauterscheinungen unter dieser Medikation veröffentlicht worden. Während CALLAWAY "cutaneous ulcers", "a pruritic maculopapular rash" vornehmlich im Bereich der unteren Extremitäten fand, beschreibt MIHOVILOVIC 1970 (40) "transient swellings and oedemas in the area of the joints", "numerous red spots 5-8 mm wide without protuberance" (histologisch: vasculitis-arteriitis mit intra- und extrazellulärem Ödem). SCHOU (41) erwähnt das "Entstehen und die Verschlimmerung einer Akne, Haarausfall ....", KUSUMI 1971 (42) beschreibt zwei Fälle des Entstehens von "small acneiform papules on chin, neck, breast and groin", R.E. POSEY 1972 (43) berichtet über "a papular intensely pruritic dermatitis appeared on the elbows and resembled early dermatitis herpetiformis", STEPHEN B. KURTIN 1973 (44) beobachtete 17 Fälle einer Follikulitis unter Lithium-Therapie, vornehmlich "on the extensor surfaces of the arms and legs".

Während die Mehrzahl der Autoren die Hauterscheinungen für allgemeine, nicht aber für ernsthafte Nebenwirkungen hielten, ist uns aus der Psychiatrischen Klinik der FU Berlin der Fall einer jungen Patientin (E.K.) bekannt, wo eine jeweils stationär begonnene Lithium-Therapie aufgrund akuter Hauterscheinungen mehrfach wieder abgebrochen werden mußte. Die 31jährige Patientin reagierte mit sehr starken akneiformen Hautveränderungen im Gesichtsbereich, die eine starke psychische Belastung darstellten

und kosmetisch sehr störend wirkten.
Das Krankheitsbild ähnelte einer Brom-Akne (Befund: Prof. Dr. STÜTTGEN, Dir. der Hautklinik des RVK). Auffälligerweise zeigte diese Patientin sowohl unter Lithiumacetat (Quilonum$^{R}$) als auch nach erfolgter Umstellung auf Lithiumcarbonat (spezielle Rezeptur) ihre Hautreaktion. Die von anderen Autoren beschriebenen Hautulcera im Extremitätenbereich haben wir nicht gesehen. Vielleicht lassen sich diese Ulcera durch den oben einmal angeführten histologischen Befund einer vasculitis-arteriitis mit Sekundärinfektion deuten (40).
Durch obige Befunde ergeben sich somit Hinweise, daß das Hautorgan auf eine Lithium-Therapie mit einer Hyperaktivität der Talgdrüsen und/oder mit einem entzündlichen Prozeß vasculärer Genese reagieren kann.
Für die von uns beobachtete Erhöhung der Hautfettproduktion ist eine eindeutige Erklärung schwer herbeizubringen, da sowohl über die Steuerung der Hautfettproduktion als auch über die biologischen Wirkungen des Lithiums keine ausreichenden Kenntnisse vorliegen. In Anlehnung an MUELLER-OERLINGHAUSEN (45) kann man die biologischen Wirkungsmechanismen als eine Art Wirkungsdreieck ansehen, bestehend aus dem Einfluß des Lithiums

1. auf den Elektrolytstoffwechsel
2. auf die NNR-Funktion
3. auf die Neurotransmitter

ad 1 Die Kompetition des Lithiums mit den biologisch wichtigen Alkaliionen Natrium und Kalium könnte zu Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels führen. Es ist nicht recht vorstellbar, inwieweit diese Interferenz einen Einfluß auf die Hautfettregulation besitzen sollte. Eine größere Bedeutung in hautfettphysiologischer Hinsicht mag der chemischen Ähnlichkeit des Lithiums mit bestimmten Erdalkaliionen (z.B. Magnesium und Calcium) zukommen (46). Hierdurch wäre eine indirekte Beeinflussung enzymatischer und hormonaler Regulationsmechanismen denkbar (s. auch ad 2)

ad 3 Der Einfluß des Lithiums auf die Neurotransmitter zeigt zur Zeit noch viele offene Fragen.
Aus den vielfältigen und teilweise sich widersprechenden experimentellen Ergebnissen über die Beeinflussung des Neurotransmitter-Stoffwechsels durch Lithium ergeben sich zur Zeit keine konkreten Hinweise auf Störungen der Hautfettregulation (47,48,49).
ad 2 Der von vielen Autoren diskutierte Einfluß des Lithiums auf die Nebennierenrindenfunktion und andere hormonale Regulationsmechanismen scheint mir für den Einfluß auf die Hautfettproduktion am wichtigsten zu sein. Ob das Lithium über direkte zerebrale Angriffspunkte in Enzymsystemen endokriner Drüsen (ATP, zyklisches AMP) (50) oder direkt am Erfolgsorgan wirkt, kann heute noch nicht entschieden werden. Die bisher veröffentlichten Befunde lassen einen multifaktoriellen Wirkungsmechanismus vermuten. In den bis heute bekannten Untersuchungsergebnissen über die mögliche Wirkung von Lithium auf ACTH stand naturgemäß die Beeinflussung des Cortisolspiegels im Vordergrund.
Die gleichzeitige ACTH-Wirkung auf die Produktion von Androgenen und Oestrogenen (51) ist in Hinsicht auf die Beeinflussung der Hautfettproduktion wohl noch nicht untersucht worden. Theoretisch denkbar wäre auch eine über 3'- 5'- cyclisch AMP gesteuerte Beeinflussung der LH-Sekretion durch Lithium (52). Ob es hierdurch zu einer erhöhten Testosteronproduktion im Ovar kommt, dürfte in dem komplexen Hormonmetabolismus nur schwer nachweisbar sein.

SANSONE und REISNER (53) fanden 1971, daß die Haut von Akne-Patienten 2-20mal mehr Testosteron in (das stärker wirksame) Dihydrotestosteron umwandelt als die Haut gesunder Vergleichspersonen. Ob dieser durch die 5$\alpha$-Reduktase gesteuerte Vorgang durch Lithium aktiviert wird, ist bisher nicht bekannt.

Die erhöhte Hautfettsekretion könnte jedenfalls durch eine geringe Steigerung der Testosteronproduktion erklärt werden. Bei dazu disponierten Personen können die durch eine erhöhte Fettproduktion verstopften Talgdrüsen sekundär sich entzünden und eine Akne hervorrufen. Auch die Nebenwirkung Haarausfall (Patientin Nr. 7) kann endokrinologisch gedeutet werden, entweder durch einen Androgenüberschuß oder duch einen relativen Oestrogenmangel (androgenetische Alopezie). Ob bei der Patientin Nr. 14 die über eine trockene Haut unter der Lithium-Therapie klagte, eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion vorlag im Sinne einer Hypothyreose, konnte nachträglich nicht geklärt werden.
Wir haben bisher nur die Vorstellung berücksichtigt, daß die bei der jungen Patientengruppe beobachtete Hautfetterhöhung durch die Lithium-Therapie verursacht wurde. Dagegen kann freilich eingewandt werden, daß, um diese Hypothese schlüssig zu beweisen, eine Kontrollgruppe von manisch-depressiven Patientinnen ohne medikamentöse Therapie hätte herangezogen werden müssen. Dies war uns leider nicht möglich.
Es erscheint hingegen nicht ausgeschlossen, daß allein das "manisch-depressive Kranksein" (M. BLEULER) durch bisher unbekannte Mechanismen zu einer Erhöhung des Hautfettspiegels führt. "Das manisch-depressive Kranksein weist keine ihm eigene endokrinopathologischen Befunde auf; wohl aber kommen größere Streuungsbreiten von Einzelbefunden vor." (54)
Die Hypothese einer allergischen Genese der Lithium-induzierten Akne erscheint durch die nachgewiesene Fetterhöhung und aus den laborklinischen Befunden (s. Tabelle 11) als unwahrscheinlich. Hierzu muß jedoch angeführt werden, daß die Autoren, die über akneiforme Veränderungen als Nebenwirkung der Lithium-Medikation berichten, leider nichts über die Galenik der verwandten Präparate mitgeteilt haben - wenngleich es wenig wahrscheinlich ist, hierin die Ursache für eine

Allergisierung zu vermuten.

Warum finden wir bei den Patienten der Altersgruppe 2 keine signifikante Fetterhöhung? Der Hinweis auf das kleine Vergleichskollektiv ist berechtigt, trifft aber m.E. nicht die Ursache. Diese ist wohl in einem im praeklimakterischen - klimakterischen Zeitraum weniger reagiblen Endokrinium zu suchen.

Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wurde mit der von H. SCHAEFER angegebenen physikalischen Methode die Talgexkretion bei drei verschiedenen Krankheitsbildern und unterschiedlicher Pharmakotherapie bestimmt.

A: bei 12 schizophrenen Patienten (6♂ und 6♀) unter Perazin-Therapie.
Wir fanden, daß dieses weitverbreitete Neuroleptikum bei den jüngeren Patientinnen (d.h.<35 J.) zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Hautfettreproduktion um 20 % führt.
Bei den älteren Patientinnen (35-55 J.) und der männlichen Patientengruppe zeigte sich kein auffälliger Unterschied der Talgwerte im Vergleich zur Kontrollgruppe.

B: bei 10 Parkinson-Patienten unter L-DOPA Therapie.
Hierbei zeigte sich keine wesentliche Hautfettreduktion - schon gar nicht bis auf Normwerte.
Die Patienten produzierten um ca. 12,7 % mehr Talg als eine aus jungen Männern bestehende Kontrollgruppe. Normalerweise findet man jedoch bei jüngeren Männern wesentlich höhere Hautfettwerte als bei älteren.

C: bei 14 manisch-depressiven Patientinnen unter Medikation mit Lithiumsalzen.
Wir fanden einen statistisch signifikanten Anstieg der Talgexkretion um 23,3 % bei der jüngeren Patientinnengruppe (<35 J.)
In der älteren Patientinnengruppe (35-55 J.) zeigte sich keine Verschiebung der Hautfettwerte.

1. [illegible], L.T., J.S. Strauss, P.E. Pochi : Variability in the chemical composition of human skin sebaceous lipids.
J. Invest. Derm. 52 (1969) 332

2. Gottlieb, S.: The normal and pathological physiology of the hair
Pitman-Saunders (1965) 297

3. Ibid 2 295

4. Hamilton, F., H. Innes, H. Ormsbee, G. Stuttgen:
[illegible]
Williams-Saunders 1971

5. Pochi, P.E., J.S. Strauss: Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, Δ 4 - androstenedione and dehydroepiandrosterone.
J. Invest. Derm. 52 (1969) 358

6. Pochi, P.E., J.S. Strauss: Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, Δ 4 - androstenedione, and dehydro-[illegible]
J. Invest. Derm. 52 (1969) 32

7. Sweeney, T.M., R.J. Szaniszki, J.S. Strauss, P.E. Pochi: The effect of estrogen and androgen on the sebaceous gland turnover time.
J. Invest. Derm. 52 (1969) 2

8. KÜMMEL, J. : Beeinflussung der Akne vulgaris durch Ovulationshemmer.
Med. Welt I (1966) 138

9. POCHI, P.E., J.S. STRAUSS: Lack of androgen effect on human sebaceous glands with low dosage norethindrone.
Amer. J. Obstet. Gynec. 93 (1965) 1002

10. WINKLER, K., H. SCHAEFER : Das Verhalten der Talgsekretion während der Behandlung der Akne mit Cyproteronacetat und Aethinylöstradiol.
Arch. derm. Forsch. 247 (1973) 259

11. SCHIRREN, C., L. IMMEL: Hormonale Therapie der Akne vulgaris
Ovulationshemmer bei prämenstrueller Akne.
Münch. med. Wschr. 111 (1969) 1742

12. BEVERIDGE, G.W., E.W. POWELL: THE PROBLEM OF AKNE.
Praectitioner 204 (1970) 635

13. WINKLER, K.: Orale Kontrazeptiva und Akne vulgaris.
Arch. derm. Forsch. 244 (1972) 503

14. Siehe 2 296

15. Siehe 2 305

16. SCHAEFER, H., H. KUHN-BUSSIUS; Methodik zur quantitativen Bestimmung der Talgsekretion.
Arch. klin. exp. Derm. 238 (1970) 429

17. SCHAEFER, H.: The quantitative Differentiation of sebum excretion using physical methods. J. Soc. Cosmet. Chem. 24 (1973) 331

18. KVORNING, S.: Excretion of skin lipids in patients with Parkinson's Syndrome. Acta derm.-venerol. (Stockh.) 32, 29 (1952) 201

19. STÜTTGEN, G., D. LOBBES: Zur Frage der Beeinflussung des Hautfettspiegels der Wangenregion durch das autonome Nervensystem. Arch. klin. exp. Derm. 214 (1961) 131

20. HELMCHEN, H. et alii: Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Perazin Pharmakopsychiat. 7 (1974) 1

21. COTTERILL, J.A., W.J. CUNLIFFE, B. WILLIAMSON: SEBUM-'EXCRETION RATE AND SKIN-SURFACE LIPID COMPOSITION IN PARKINSON'S-DISEASE BEFORE AND DURING THERAPIE WITH LEVODOPA Lancet, June 19 (1971) 1271

22. LIESER, H.: Bedeutet Decentan in der psych. Therapie einen Fortschritt ? Med. Mschr. 14 (1960) 18

23. FRÜHMANN, E., H. GROSS: Chlorperphenazin (Decentan) und seine Anwendung in der klinischen Psychiatrie. Wien. klin. Wschr. 71 (1959) 808

24. MYRIANTHOPOULOS, N.C., A.A.KURLAND, L.T.KURLAND: Hereditary predisposition in drug induced Parkinsonism. Arch. Neurol. (Chic.) 6 (1962) 5

25. KALOW, W.: Pharmacogenetics
Heredity and the Reponse to Drugs
Saunders Philadelphia/London (1962)

26. ANGST, J. Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen moderner Psychopharmaka.
Praxis 49 (1960) 506

27. AYD, F.J.: Neuroleptics and extrapyramidal reactions in psychiatric patients.
Rev. canad. Biol. 20 (1961) 451

28. HADASS, H., H. HIPPIUS, W. MAURUSCHAT, B. MÜLLER-OERLINGHAUSEN, L. ROSENBERG:
3. Mitteilung: Perazin-Konzentration im Blut und klinisches Wirkungsbild
Pharmakopsychiat. 7 (1974) 17

29. HIPPIUS, H.: Grundriss der psychiatrischen Pharmakotherapie.
Bayer-Werke o.J.

30. BARSA, J.A., N.S. KLINE: A Comparative Study of Reserpine, Chlorpromazine and Combined Therapie.
Arch. Neurol. Psychiat. 76 (1956) 90

31. HEINRICH, K., J. RICHERT: Chlorperphenazin in der psychiatr. und neurol. Therapie.
Nervenarzt 31 (1960) 128

32. FLEGEL, H.: Psyquil im Psychiatrischen Krankenhaus. Beitrag zur Auswertung von Psychopharmaka.
Med. Welt I (1962) 99

33. KULCSAR, S. W. POLISHUK, L. RUBIN:
ASPECTS ENDOCRINIENS DU TRAITEMENT A LA CHLORPROMAZINE
Press. med. 65 (1957) 1288

34. COLMEIRO-LAFORET, K.: Galaktorrhoe bei Chlorpromazin-Behandlung.
Zbl. Gynäk. 79 (1957) 1569

35. KHAZAN, N., CH. PRIMO, A. DANON, M. ASSAEL, F.G. SULMANN, H.Z. WINNIK : THE MAMMOTROPIC EFFECT OF TRANQUILLIZING DRUGS
Arch. int. Pharmacodyn. 136 (1962) 291

36. GRASSET, N., R. BRUN: Étude du film sébacé de sujets sains et de patients atteints d'épilepsie ou de maladie de Parkinson.
Dermatologica (Basel) 119 (1959) 232

37. BURTON, J.L., SAM SHUSTER: Effect of L-Dopa on Seborrhoea of Parkinsonism
Lancet July, 4 (1970) p. 19

38. APPENZELLER, O., D. HARVILLE: Ohne Titel
Lancet August, 8 (1970) p. 311

39. CALLAWAY, C.L., H.C. HENDRIE, E.D. LUBY: Cutaneous Conditions Observed in Patients During Treatment with Lithium.
Amer. J. Psychiat. 124 (1968) 1124

40. MIHOVILOVIC, M. : Complications or conditions during Lithium-Therapie.
Int. Pharmacopsychiat. 5 (1970) 218

41. SCHOU, M.: Die Lithiumprophylaxe bei manisch-depressiven Psychosen.
Nervenarzt 1 (1971) 42. Jhg.

42. KUSUMI, Y.: A Cutaneous Side Effect of Lithium: Report of Two Cases.
Dis. nerv. Syst. 32 (1971) 853

43. POSEY, R.E.: Lithium carbonate Dermatitis
J. Amer. med. Ass. 221 (1972) No. 13

44. KURTIN, S.E.: Lithium Carbonate Dermatitis
J. Amer. med. Ass. 223 (1973) No. 7

45. MUELLER-OERLINGHAUSEN, B.: Die Lithium-Therapie
aus theoretischer Sicht.
Ärztl. Prax. 69 (1973) 2985

46. NIELSON, J.: Magnesium-Lithium Studies I
Serum and erythrocyte magnesium in patients
with manic states during lithium treatment.
Acta psychiat. scand. 40 (1964) 190

47. COLBURN, R.W., F.K. GOODWIN, W.E. BUNNEY (Jun.):
Effect of Lithium on the Uptake of Noradrenaline
by Synaptosomes.
Nature (Lond.) 215 (1967) 1395

48. KATZ, R.I., T.N. CHASE, I.J. KOPIN: Evoked Release
of Norepinephrine and Serotonin from Brain Slices:
Inhibition by Lithium
Sience 162 (1968) 466

49. SCHILDKRAUT, J.J., S.M. SCHANBERG, I.J. KOPIN:
The effects of lithium ion on H 3-norepinephrine
metabolism in brain.
Life sciences 5 (1966) 1479

50. MUELLER-OERLINGHAUSEN, B., U. SCHWABE: Die Bedeutung von zykl. AMP für die Funktion des peripheren und zentralen Nervensystems.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 9 (1973) Stuttgart 41. Jhg.

51. TAUSK, M.: Pharmakologie der Hormone
Thieme Stuttg. (1970) 45

52. SINGER, I., M. DOUD: Mechanism of lithium Action
New Engl. J. Med. 289 (1973) 254

53. SANSONE, G., R.M. REISNER: DIFFERENTIAL RATES
OF CONVERSION OF TESTOSTERONE TO DIHYDROTESTOSTERONE
IN ACNE AND IN NORMAL HUMAN SKIN - A POSSIBLE
PATHOGENIC FACTOR IN ACNE
J. invest. Derm. 56 (1971) 366

54. BLEULER, M.: Endokrinolog. Psychiatrie
Thieme-Stuttgart (1954) 358

Herrn Prof.Dr.med. G. Stüttgen danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung, die mir in seiner Klinik zuteil wurde.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Priv.Doz.Dr.med. B. Müller-Oerlinghausen und Herrn Prof.Dr.rer.nat. H. Schaefer, die durch ihre Hilfsbereitschaft und das stets bewiesene Interesse sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

LEBENSLAUF

Am 18.9.1946 wurde ich, Franz-Josef Strothmeyer, als Sohn des Dr. med. Alfons Strothmeyer und seiner Ehefrau Clementine geb. Molitor in Goldenstedt/Oldenburg geboren.
Von 1953-1957 besuchte ich die Volksschule in Goldenstedt.
Am 13.10.1955 starb meine Mutter.
Ostern 1957 kam ich in das altsprachliche Gymnasium Kolleg St. Thomas in Vechta/Oldenburg. Hier legte ich am 30.9.1966 meine Reifeprüfung ab.
Am 3.1.1967 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen.
Im Oktober 1967 wurde ich - aufgrund des Nachweises eines Studienplatzes - vorzeitig von der Bundeswehr entlassen.
Seit dieser Zeit studierte ich an der FU-Berlin Humanmedizin.
Am 5.8.1970 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab.
Am 11.2.1974 bestand ich das medinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.